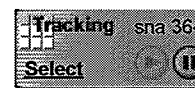


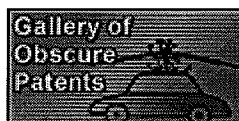
**DELPHION****RESEARCH****PRODUCTS****INSIDE DELPHION****Log Out****Work Files****Saved Searches****My Account****Search:** Quick/Number Boolean Advanced Derw**The Delphion Integrated View: INPADOC Record****Get Now:** ☒ PDF | [File History](#) | [Other choices](#)**Tools:** Add to Work File: [Create new Work File](#)**View:** Jump to:   **Title:** **JP09506900T2:****Derwent Title:** Dry blended prepn. of low dose pharmaceutical tablets - using agglomerated excipient to prevent hot spots of drug, partic. used for oestrogen and oestrogen-progestin mixts. [\[Derwent Record\]](#)**Country:** **JP** Japan**Kind:** **T2** Publ. unexam. Pat. Appl. based on Internat. Appl. <sup>i</sup>**Inventor:** see Assignee**Assignee:** None**Published / Filed:** **1997-07-08** / 1994-12-20**Application Number:** **JP1994000517545****IPC Code:** Advanced: **A61K 9/20; A61K 31/56; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 47/10; A61K 47/36;**  
Core: more...  
IPC-7: **A61K 9/20; A61K 31/56; A61K 47/10; A61K 47/36;****ECLA Code:** None**Priority Number:** 1994-12-20 **WO1994US0014639**  
1993-12-21 **ZA1993000009566****INPADOC Legal Status:** None **Get Now:** [Family Legal Status Report](#)**Designated Country:** AM AP BB BG BR BY CA CN CZ EE FI GE HU JP KE KG KP KR KZ LK LR  
LT LU LV MD MG MN AT BE CH DE DK ES FR GB IE IT LI**Family:**

PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">ZA9309566A</a>	1994-08-11	1993-12-21	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS.
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">WO95017169A1</a>	1995-06-29	1994-12-20	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">WO9517169A1</a>	1995-06-29	1994-12-20	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">US5928668</a>	1999-07-27	1996-08-01	Method for dry blend compression o
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>JP09506900T2</b>	1997-07-08	1994-12-20	
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">EP0735862B1</a>	2002-07-17	1994-12-20	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">EP0735862A1</a>	1996-10-09	1994-12-20	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">DE69430996T2</a>	2003-03-13	1994-12-20	VERFAHREN ZUR TROCKENMISCHUNGKOMPRESS ARZNEIMITTELN
	<a href="#">DE69430996C0</a>	2002-08-22	1994-12-20	VERFAHREN ZUR TROCKENMISCHUNGKOMPRESS

				ARZNEIMITTELN
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">CA2176460C</a>	2007-03-13	1994-12-20	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">CA2176460AA</a>	1995-06-29	1994-12-20	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">AU1439895A1</a>	1995-07-10	1994-12-20	METHOD FOR DRY BLEND COMP MEDICAMENTS
<input checked="" type="checkbox"/>	<a href="#">AT0220539E</a>	2002-08-15	1994-12-20	VERFAHREN ZUR TROCKENMISCHUNGKOMPRESS ARZNEIMITTELN
13 family members shown above				

Other Abstract  
Info:

CHEMABS 123(20)266192R



[Nominate this for the Gallery...](#)



Copyright © 1997-2008 The

[Subscriptions](#) | [Web Seminars](#) | [Privacy](#) | [Terms & Conditions](#) | [Site Map](#) | [Cont](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-506900

(43) 公表日 平成9年(1997)7月8日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 47/10		7433-4C	A 6 1 K 47/10	B
9/20		7329-4C	9/20	B
31/56		9454-4C	31/56	
47/36		7433-4C	47/36	B

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平7-517545  
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)12月20日  
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)6月17日  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 1 4 6 3 9  
 (87) 国際公開番号 W O 9 5 / 1 7 1 6 9  
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)6月29日  
 (31) 優先権主張番号 9 3 / 9 5 6 6  
 (32) 優先日 1993年12月21日  
 (33) 優先権主張国 南アフリカ (Z A)

(71) 出願人 アプライド アナリティカル インダスト  
 リーズ インク.  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ウ  
 イルミントン ノース 23アールディー  
 ストリート 1206  
 (72) 発明者 グリープス フランク シー.  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ウ  
 イルミントン ジョー ウィーラー ドラ  
 イブ 3108  
 (74) 代理人 弁理士 清水 初志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物の乾燥混和物圧縮法

(57) 【要約】

従来の、または噴霧乾燥した多価アルコールまたはラク  
 トースではない、直接圧縮することができる塊状賦形剤  
 を用いて、ステロイド性薬物のような、溶解性の低い強  
 力な薬物の乾燥混和物を圧縮する方法が開示される。塊  
 状賦形剤には、凝集塊の隙間に薬物を保持することがで  
 きる、マンニトール、マルトデキストリン、またはコー  
 ンシロップ固形物が含まれる。塊状賦形剤とステロイド  
 剤の重要な比率も開示される。ステロイド剤、特にエス  
 トラジオールは、乾燥混和物全体に均一に分布し、錠剤  
 へと圧縮される。

## 【特許請求の範囲】

1. 単位投与量の一つまたは複数の低用量薬物を、マンニトール、マルトデキストリン、またはコーンシロップ固形物からなる群の塊状賦形剤と混和し、一つまたは複数の打錠賦形剤、崩壊剤、または滑沢材のような打錠補助剤を選択的に添加し、乾燥させ、該混和物を圧縮することを含む、薬剤学的錠剤を製造する方法。
2. 薬物がエストロゲンである、請求の範囲1記載の方法。
3. 薬物がエストラジオールである、請求の範囲1記載の方法。
4. 賦形剤がマンニトールである、請求の範囲1記載の方法。
5. 賦形剤がマンニトールであり、かつ薬物がエストロゲンである、請求の範囲1記載の方法。
6. 賦形剤がマンニトールであり、かつ薬物がエストラジオールである、請求の範囲1記載の方法。
7. 賦形剤がマンニトールとマルトデキストリンとの組合せである、請求の範囲1記載の方法。
8. 薬物がエストロゲンである、請求の範囲7記載の方法。
9. 薬物がエストロゲンとプロゲステロンとの組合せである請求の範囲7記載の方法。
10. 薬物が複合エストロゲンである、請求の範囲7記載の方法。
11. 薬物が複合エストロゲンとプロゲステロンとの組合せである、請求の範囲7記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

薬物の乾燥混和物圧縮法技術分野

本発明は、従来の噴霧乾燥した (spray dried) 多価アルコールまたはラクトースではない、直接圧縮することができる塊状賦形剤を用いて、不溶性の強力な薬物の乾燥混和物を圧縮する方法に関する。

発明の背景

低用量の強力な薬物の分布の不均一性は必ず、そのような薬物を含む錠剤およびカプセルの効力の不均一性の原因となる。

錠剤の系において薬物-賦形剤の分離が最も起こりやすいのは、薬物の移動が起こる直接圧縮または湿式造粒のための粉末もしくは顆粒の混合物である (Dale E. Fonner et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 2, pp. 253.)。 「European Patent Application 92103963. 2, AKZO N. V. p. 6」には、水和ラクトースDT (サミュエル・A・パスカル (Samuel A. Pasquale) に付与された米国特許第4, 544, 554号など) を含む組成物で問題となる不均一が開示されている。低用量強力薬物が移動することにより、混和物全体への分布が妨げられ、投与剤形の含量均一性において不均一がもたらされる。

レナード・ジョセフ・ラーナー (Loenard Joseph Lerner) に付与された米国特許第3, 568, 828号は、エストロゲンのような強力な薬物を、クロロホルムのような有機溶媒と共に用いる湿式法を開示している。このような方法は、現在では、環境面で危険であると考えられており、しかも相当の製造費用が発生しうる。なぜなら、相当の資金を必要とする、適当な溶媒の洗浄および/または爆発の試験設備が必須であるからである。

エストラジオールやその他の多くの低用量強力薬物は、様々な多形および/または晶癖で沈殿する。乾燥時の結晶構造の変化は、薬物の生物学的利用能 (バイオアベイラビリティ/bioavailability) に影響を与える。微粉化することにより、薬物粒子が大きい場合よりも生物学的利用能が増加することが、文献でよく知られている。本発明は、湿式造粒法に代わる重要な方法を提供することにより、再結晶を排除し、多形や生物学的利用能の問題を排除する。本発明はまた、従来

の噴

霧乾燥した多価アルコールまたはラクトース以外の物質を用いた、乾燥混和または直接圧縮の選択を提供する。

#### 発明の開示

以下に、低用量薬物の使用を開示する。低用量薬物には、エストラジオール、エキリン (equilin)、エストロン、スピロノラクトンなどの微粉化されたステロイド性薬物、およびエストロピペート (estropipate)、複合エストロゲン、エステル化エストロゲン、プロゲスチン、またはその他のシクロペンタノペルヒドロフェナントレン環系 (cyclopentanoperhydrophenanthrene ring system) を含む構造を有する薬物などの微粉化されていない物質などがあり、これらの薬物は、薬剤学的調製法により製剤化される。乾燥調製法に、噴霧乾燥以外の凝集法により調製された賦形剤を用いる。このような賦形剤には、顆粒状マンニトール、塊状マルトデキストリン、コーンシロップ固形物、およびそれらの試薬の混和物に従来の直接打錠の賦形剤を添加したものが含まれる。

有効成分には、一投与単位あたり10mg未満というような、低い有効量をもついかなる薬物も含まれる。最も有用なのは、エストロゲンまたはプロゲスチンのように、化学構造中に、ステロイド骨格、シクロペンタノペルヒドロフェナントレン環系を有する薬物である。

前者の例として、エチニルエストラジオール、エストロン、メストラノール、17-アルファ-エチニルエストラジオール-3-メチルエーテル、エステル化エストロゲン、および特にエストラジオール、複合エストロゲン、メチルテストステロンが挙げられる。これらおよびその他の有効成分の投与量および適応は、「the Physician's Desk Reference」のような資料に記載されているものである。

プロゲスチンとは、3-ケトデソゲストレル (3-ketodesogestrel)、デソゲストレル (desogestrel)、レボ-デソゲストレル (levo-desogestrel)、ノルゲストレル (norgestrel)、ゲストデン (gestodene)、ノルエチンドロン (norethindrone)、酢酸ノルエチンドロン (norethindrone acetate) である。

低用量で用いられる当技術分野で知られているその他の薬物は、スピロノラク

トン、ジゴキシン、グリピジド (glipizide)、エスタゾラム、クロルアジピン酸ニカルシウム (clorazepate dipotassium)、硫酸アルブテロール、塩酸クロニジン、

アルプラゾラムである。

本発明において用いられる塊状賦形剤は、上記に挙げたものである。これらは、参照のAKZO法において用いられたものとは区別される。なぜなら、AKZOは、有効成分の乾燥賦形剤に対する結合-分離特性の範囲について述べていないからである。後者の特性により、本発明の方法は、製造法において産業上の利点を有する。

AKZOに適した賦形剤（噴霧乾燥したラクトース）を、本出願人らの主要な賦形剤（塊状マンニトール）と比較することにより、前者の方が、請求の範囲の成分より2から3倍の量のエストラジオールをその表面に保持していることが示された。しかし、本発明の錠剤は、必要とされる高親和性AKZO状態をもたないにも関わらず、良好な薬物分布性を示す。

また、試料の顕微鏡写真で、AKZOの混和物においては、薬物が賦形剤の全表面に均一に結合していることが示された。それに対し、本発明の混和物においては、薬物が凝集塊の間隙に位置した。このことにより、両者の結合の機構が異なっていることが示された。

このように、本発明の方法は、一つまたは複数の低用量薬物を、塊状賦形剤と混和することを含む。薬物と賦形剤の比率は、通常1:40から1:100である。その他の賦形剤、崩壊剤、または滑沢剤は、必要に応じて添加する。乾燥混和後、混和物を、錠剤へと圧縮する。

以下の実施例は、本発明の方法をより詳細に説明する。

#### 実施例 I

##### エストラジオール2mg錠

物質	A (%)	B (%)	C (%)
結晶セルロース(Avicel PHI 02)	45.89	23.20	
デンプン1500	—	20.00	20.00
二塩基性リン酸カルシウム(Cal-Star)	—	—	23.20
塊状マンニトール	47.39	50.08	50.08
クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)	5.00	5.00	5.00
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.50	0.50
エストラジオール	1.22	1.22	1.22

1. エストラジオールおよびマンニトールを共に#20の篩にかけ、スラントコーン (slant-cone) 高速ミキサー中へ投入する。
2. 「Avicel PH 102」 および 「Ac-Di-Sol」 を篩にかけ、残存したエストラジオールを同時に通過させる。
3. 攪拌棒をオフにして14分間、攪拌棒をオンにして2分間、さらに攪拌棒をオフにして14分間混和する (全部で30分間)。
4. ステアリン酸マグネシウムを添加し、攪拌棒をオフにして3分間混和する。
5. 高速打錠機で錠剤へと圧縮する。錠剤の重量は、 $164 \pm 3\%$ 。

その他の具体例として、

1. 実施例1の方法を用いて、塊状マルトデキストリンを、エストラジオールおよびプロゲスチンと混和する。
2. 実施例1の方法を用いて、塊状のマンニトールとマルトデキストリンとの組合せを、エストロゲンまたはプロゲスチンまたはエストロゲンとプロゲスチンとの組合せと混和する。
3. 実施例1の方法を用いて、塊状のマンニトールとマルトデキストリンとの組合せを、複合エストロゲン単独、または複合エストロゲンとプロゲスチンとの組合せと混和する。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K9/20 A61K9/16		Int. Appl. No. PCT/US 94/14639
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 179 703 (ROQUETTE FRERES) 30 April 1986	1,4
Y	see claims 1,5 see page 4, line 23 - line 39	2,3,5-11
Y	EP,A,0 503 521 (AKZO N. V.) 16 September 1992 cited in the application see the whole document	2,3,5-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "d" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 May 1995		Date of mailing of the international search report 24.05.95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ventura Amat, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 94/14639

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0179703	30-04-86	FR-A- 2571045	04-04-86
		CA-A- 1272215	31-07-90
		DE-A- 3562899	30-06-88
		FI-C- 88707	28-06-93
		IE-B- 58889	01-12-93
		JP-B- 6045564	15-06-94
		JP-A- 61155343	15-07-86
		US-A- 4661647	28-04-87
EP-A-0503521	16-09-92	AU-B- 651869	04-08-94
		AU-A- 1211992	17-09-92
		CN-A- 1064810	30-09-92
		JP-A- 5078251	30-03-93
		NZ-A- 241915	27-04-94
		US-A- 5382434	17-01-95

---

フロントページの続き

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (KE, MW, SD, SZ), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, C N, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, N L, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN

(72) 発明者 スワブリック ジェームズ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ハ  
ンプステッド マラード ベイ ロード

1260

(72) 発明者 ビースレー マーティン ダブリュー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ウ  
イルミントン オーク ブルッフ レーン

5808

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成14年6月18日(2002.6.18)

【公表番号】特表平9-506900

【公表日】平成9年7月8日(1997.7.8)

【年通号数】

【出願番号】特願平7-517545

【国際特許分類第7版】

A61K 47/10

9/20

31/56

47/36

【F I】

A61K 47/10 B

9/20 B

31/56

47/36 B

手続補正書

平成13年12月17日

特許庁長官殿

1. 事件の表示 平成7年特許願第517545号  
PCT/US94/14639

2. 補正をする者

住 所 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ウィルミントン  
ノース 23アールディー ストリート 1208  
名 称 アプライド アナリティカル インダストリーズ インク.

3. 代理人

住 所 〒300-0847 茨城県土浦市御町1-1-1  
図鉄つくばビル6階  
電話 (0298) 41-2001  
氏 名 A297  
(1927) 弁理士 清水 初志

4. 補正対象書類名 明細書

5. 補正対象項目名 請求の範囲

6. 補正の内容 別紙の通り

請求の範囲

1. 単位致等量の一つまたは複数の低用量薬物を、マンニトール、マルトデキストリン、コーンシロップ固形物、またはその混合物からなる群の塊状賦形剤、および選択的に、一つまたは複数の打錠補助剤と混和する段階を含む、薬学的錠剤を製造する方法。

2. 請求項1記載の方法によって製造された薬学的組成物。

3. 一つまたは複数の低用量薬物と、マンニトール、マルトデキストリン、コーンシロップ固形物、およびその混合物からなる群より選択される塊状賦形剤と、選択的に、打錠補助剤とを含む薬学的組成物であって、錠剤の形状である組成物

2



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification <sup>6</sup> : <b>A61K 9/20, 9/16</b>		A1	(11) International Publication Number: <b>WO 95/17169</b>
			(43) International Publication Date: 29 June 1995 (29.06.95)
(21) International Application Number: PCT/US94/14639 (22) International Filing Date: 20 December 1994 (20.12.94) (30) Priority Data: 93/9566                      21 December 1993 (21.12.93)    ZA (71) Applicant (for all designated States except US): APPLIED ANALYTICAL INDUSTRIES, INC. [US/US]; 1206 North 23rd Street, Wilmington, NC 28405 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): GREAVES, Frank, C. [US/US]; 3108 Joe Wheeler Drive, Wilmington, NC 28409 (US). SWARBRICK, James [US/US]; 1260 Mallard Bay Road, Hampstead, NC 28443 (US). BEASLEY, Martin, W. [US/US]; 5808 Oak Bluff Lane, Wilmington, NC 28409 (US). (74) Agents: GARRETT, Arthur, S. et al.; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, 1300 I Street, N.W., Washington, DC 20005-3315 (US).		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ).  <b>Published</b> <i>With international search report.          Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: METHOD FOR DRY BLEND COMPRESSION OF MEDICAMENTS			
(57) Abstract			
<p>Disclosed is a method of dry blend compression of potent drugs with low solubility, such as steroidal medicaments using directly compressible agglomerated excipients that are not a conventional or spray dried polyalcohol or lactose. The agglomerated excipients include mannitol, maltodextrin or corn syrup solids which hold the medicament(s) in the crevices of the agglomerates. Also disclosed are the critical ratios of the agglomerated excipients to steroidal agent, specifically estradiol, that is distributed uniformly throughout the dry blend and then compressed into tablets.</p>			

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Belgium	GR	Greece	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	HU	Hungary	NO	Norway
BG	Bulgaria	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BJ	Benin	IT	Italy	PL	Poland
BR	Brazil	JP	Japan	PT	Portugal
BY	Belarus	KE	Kenya	RO	Romania
CA	Canada	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LV	Latvia	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MD	Republic of Moldova	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Spain	ML	Mali	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

- 1 -

### Description

#### Method for Dry Blend Compression of Medicaments

##### Technical Field

This invention relates to a method of dry blend compression of insoluble potent drug substances using a directly compressible, agglomerated excipient that is not a conventional spray dried polyalcohol or lactose.

##### Background Art

Inadequate distribution of low-dose potent drugs is a constant threat to the uniform potency of tablets and capsules containing such drugs.

The greatest potential for drug-diluent segregation in a tablet system occurs with powder or particulate mixtures intended for direct compression or wet granulation in which the drug migration occurs (Dale E. Fonner et. al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 2, pp. 253.). European Patent Application 92103963.2, AKZO N.V. p. 6 describes the inadequate homogeneity encountered with compositions containing hydrous lactose DT (U.S. Patent 4,544,554 etc. issued to Samuel A. Pasquale). The migration of a low-dose potent drug disrupts the distribution throughout the mix, giving rise to inconsistency in the content uniformity of the dosage form.

U.S. Patent No. 3,568,828 issued to Leonard Joseph Lerner describes wet processes using potent drug substances such as estrogens with organic solvents such as chloroform. Such processes are now regarded as environmentally unsafe and can incur considerable manufacturing expenses, in that appropriate solvent scrubbing and/or explosion proof equipment must be acquired at substantial capital expenditure.

Estradiol and a number of other low-dose potent drugs precipitate in a variety of polymorphs and/or crystal habits. The changes in the crystal structure on drying can affect the bioavailability of the drug. It is well known in the

- 2 -

literature that the micronized form is more bioavailable than larger drug particle size. This invention offers an important alternative to wet granulation, thus eliminating recrystallization and the issue of polymorphism and bioavailability. It also offers the choice of dry mixing or direct compression with materials other than the conventional spray dried polyalcohols or lactoses.

#### Disclosure the Invention

The following describes the use of low dose medicinal agents such as micronized steroidal medicinal agents; estradiol, equilin, estrone, spironolactone, and non-micronized materials; such as, estropipate, conjugated estrogens, esterified estrogens, progestins or other medicinal agents having the structure which includes the cyclopentanoperhydrophenanthrene ring system which agents are formulated by a drug pharmaceutical preparation. The dry preparation makes use of excipients that have been prepared by agglomeration methods other than by spray drying. Such excipients include granular mannitol, agglomerated maltodextrin, corn syrup solids and mixtures of these agents with added conventional direct compression excipients.

The active ingredients comprise any medicament which has a low effective dose such as those below 10 mg per dosage unit. Most useful are those medicaments having a steroidal nucleus, the cyclopentanoperhydrophenanthrene ring system, in their chemical structures such as the estrogens or progestins.

Examples of the former are ethinylestradiol, estrone, mestranol, 17-alpha-ethinyl estradiol-3-methylether, esterified estrogens, and, especially estradiol, conjugated estrogens, methyl testosterone. The dosage amounts and indications of these and other active ingredients are those described in the literature such as the Physician's Desk Reference.



- 3 -

The progestins are 3-ketodesogestrel, desogestrel, levo-desogestrel, norgestrel, gestodene, norethindrone, norethindrone acetate.

Other medications known to the art which are used in low doses are spironolactone, digoxin, glipizide, estazolam, clorazepate dipotassium, albuterol sulfate, clonidine HCL, alprazolam.

The agglomerated excipients used in this method are those listed above. These are differentiated from those used in the AKZO method of reference in not having the AKZO prescribed affinity-demixing range of properties of active ingredient to dry excipient. The latter property gives the method of this invention a commercial advantage in manufacturing procedure.

Studies comparing the properties of the AKZO preferred excipient (spray dried lactose) with applicant's lead species (agglomerated mannitol) demonstrated that the former retained 2 to 3 times the quantity of estradiol on its surface than did the claimed ingredient. The tablet of this invention, however, gave good drug distribution figures despite not having the high affinity AKZO states to be necessary.

Also, photomicrographs of the samples demonstrated that the AKZO mix had drug uniformly attached to all the surfaces of the excipient. In contrast, the mix of this invention had drug located in crevices of the agglomerate. This indicates a different mechanism of attachment.

The method of this invention, therefore, comprises mixing one or more low-dose medicaments with the agglomerated excipient, usually in a ratio of from about 1:40 to 1:100, medicament to excipient. Other excipients, disintegrating agents or lubricants are optionally added. After dry mixing, the mix is compressed into tablets.

The following examples illustrate the method of this invention in more detail.

- 4 -

Example I  
ESTRADIOL 2 mg TABLETS

Materials	A (%)	B (%)	C (%)
Microcrystalline Cellulose			
(Avicel PHI 02)	45.89	23.20	
Starch 1500	-	20.00	20.00
Dibasic Calcium Phosphate			
(Cal-Star)	-	-	23.20
Agglomerated Mannitol	47.39	50.08	50.08
Croscarmellose Sodium			
(Ac-Di-Sol)	5.00	5.00	5.00
Magnesium Stearate	0.50	0.50	0.50
Estradiol	1.22	1.22	1.22

1. Screen estradiol and mannitol together through a #20 mesh screen into a slant-cone high speed mixer.
2. Screen Avicel PH 102 and Ac-Di-Sol through the screen and force any remaining estradiol through as well.
3. Blend for fourteen (14) minutes with the agitator bar off, two (2) minutes with the agitator bar on, and blend fourteen (14) minutes with the agitator bar off (total of thirty (30) minutes).
4. Add the magnesium stearate and blend for three (3) minutes with the agitator bar off.
5. Compress into tablets on a high speed tablet press. Tablet weight of 164  $\pm$  3%.

Other illustrations are:

1. Using the process of example 1 with agglomerated maltodextrin blended with estradiol and a progestin.
2. Using the process of example 1 with a combination of agglomerated mannitol and maltodextrin blended with an estrogen or a progestin or a combination of estrogen and progestin.

3. Using the process of example 1 with a combination of agglomerated mannitol and maltodextrin blended with conjugated estrogens alone or in combination with a progestin.

- 6 -

Claims

1. The method of making pharmaceutical tablets comprising blending a unit dosage quantity of one or more low dosage medicaments with an agglomerated excipient of the group comprising mannitol, maltodextrin or corn syrup solid adding optional tableting aids such as one or more tableting fillers, disintegrating agents or lubricants and drying and compression of said blend.
2. The method of claim of 1 in which the medicament is an estrogen.
3. The method of claim 1 in which the medicament is estradiol.
4. The method in claim 1 in which the excipient is mannitol.
5. The method of claim 1 in which the excipient is mannitol and the medicament is an estrogen.
6. The method of claim 1 in which the excipient is mannitol and the medicament is estradiol.
7. The method of claim 1 in which the excipient is a combination of mannitol and maltodextrin.
8. The method of claim 7 in which the medicament is an estrogen.
9. The method of claim 7 in which the medicament is a combination of an estrogen and a progestin.
10. The method of claim 7 in which the medicament is conjugated estrogens.
11. The method of claim 7 in which the medicament is a combination of conjugated estrogens and a progestin.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/US 94/14639

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/20 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 179 703 (ROQUETTE FRERES) 30 April 1986	1,4
Y	see claims 1,5 see page 4, line 23 - line 39	2,3,5-11
Y	EP,A,0 503 521 (AKZO N. V.) 16 September 1992 cited in the application see the whole document	2,3,5-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 1995

Date of mailing of the international search report

24.05.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 cpo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 94/14639

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0179703	30-04-86	FR-A- 2571045	04-04-86
		CA-A- 1272215	31-07-90
		DE-A- 3562899	30-06-88
		FI-C- 88707	28-06-93
		IE-B- 58889	01-12-93
		JP-B- 6045564	15-06-94
		JP-A- 61155343	15-07-86
		US-A- 4661647	28-04-87
EP-A-0503521	16-09-92	AU-B- 651869	04-08-94
		AU-A- 1211992	17-09-92
		CN-A- 1064810	30-09-92
		JP-A- 5078251	30-03-93
		NZ-A- 241915	27-04-94
		US-A- 5382434	17-01-95